

塩析法 (SAC)

高木 豊巳・小川 洋史・斎藤 明

新生会第一病院

1. はじめに

血漿交換療法には、他人の血漿製剤を置換液とする血漿交換と、自己の血漿より不要な成分を除去して置換する血漿浄化法がある。前者は肝炎等の感染の危険性があり、また貴重な血漿製剤を大量に使用するという問題点から、近年は後者の血漿浄化法が多く用いられている。血漿浄化法には、二重膜濾過法 (DFPP)、冷却濾過法 (CF)、吸着法、さらに我々が開発した塩析の応用である塩析法, salt-amino acid coprecipitation (SAC) plasmapheresis がある。塩析とは水溶液に主として無機塩類を加えて、先に溶けていた物質を析出させることをいう。この原理を利用することにより、慢性関節リウマチ等の自己免疫疾患患者の病因物質である血液中の高分子量蛋白をより選択的に沈殿させ、除去することが可能となった。沈殿剤に NaCl とグリシンを用いることにより血漿中のアルブミンと IgG の除去比率は既存のあらゆる膜を用いた血漿分離法による分離比率よりも明らかに高い結果を得ている。また自己再生血漿を置換液とするため、アルブミン製剤の補充は不要である。塩析 (沈殿) 法による高分子量蛋白の除去の基礎的検討については既に報告している¹⁾。ここではバッチ式 SAC システム、SAC の自動化システムの操作、臨床的検討および簡易型 SAC システムの基本について述べてみたい。

2. バッチ式塩析 (SAC) システム

塩析システムの原理よりバッチ式 SAC²⁾ システムを作製した。その模式図を示す (図 1)。

キーワード: 塩析法 (salt-amino acid coprecipitation (SAC) plasmapheresis), グリシン (glycine), 沈殿フィルター (precipitant removing filter), 血液透析 (hemodialysis)。

2.1 血漿採取

血流は 100 ml/min とし、血漿分離器を用い毎分 20 ml の分離血漿を得る。1 回の治療は約 2 時間で全量 2,500 ml の血漿を、塩化ナトリウム 750 g, グリシン 450 g の粉末結晶をいれた一次バッグへ貯留し沈殿物を形成させる。この塩化ナトリウム濃度は 30 g/dl, グリシン濃度は 20 g/dl となる。

2.2 必要な準備品

2.2.1 装置関係

- ・血液ポンプ
- ・血漿ポンプ
- ・圧力計
- ・抗凝固薬注入器
- ・加温器

2.2.2 材料関係

- ・血漿分離器
- ・塩析剤バッグ (NaCl, グリシン)
- ・血液、血漿回路
- ・加温コイル

2.2.3 薬剤

- ・生理食塩液
- ・ヘパリン液

2.3 自己再生血漿

一次バッグに採取した血漿は 4°C に冷却保存し、次の治療前に沈殿フィルターで沈殿物を除去し、二次バッグ中へ移し、ダイアライザーと通常透析液を用いて 3 時間の透析を行う。これは血漿中の過剰な塩化ナトリウムとグリシンを除去するためであり、血漿流量 100~300 ml/min, 透析液流量 500 ml/min に設定する。このように処理作成した再生血漿中の塩化ナトリウム、グリシン濃度がいずれも正常血清濃度の範囲内であることを確認し、次の治療時に補充血漿として使用する。

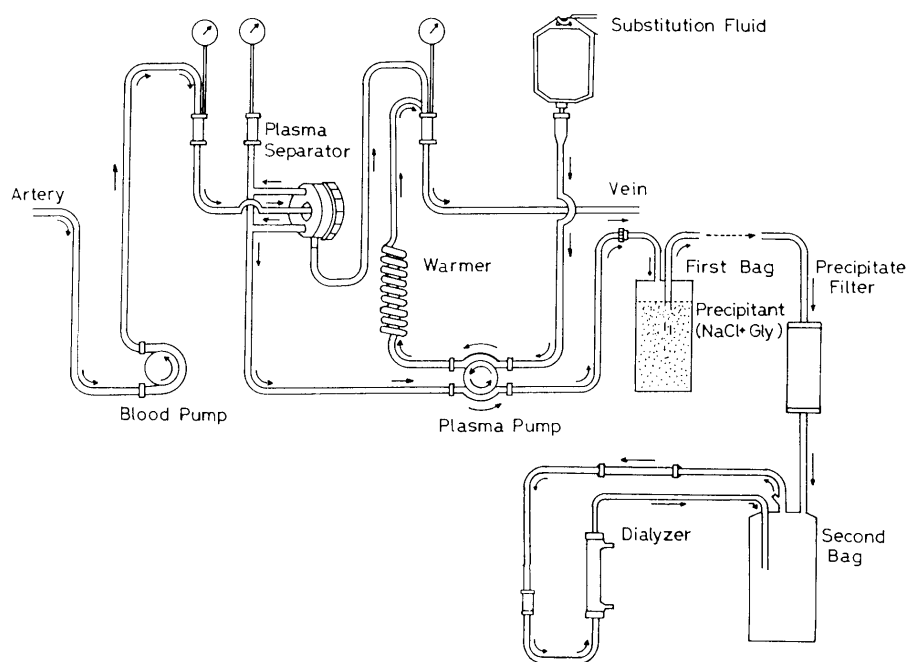


図1 バッチ式 SAC システムの模式図

2.3.1 装置関係

- ・透析装置

2.3.2 材料関係

- ・沈殿除去フィルター
- ・沈殿物除去回路
- ・透析用回路
- ・透析器

3. 塩析法の自動化システム^{3,4)}

開発された自動化 SAC システムの回路図および装置の概要を図2,3に、この自動化装置の基本仕様を表1に示す。血漿交換量は2,500 mlとし、血漿流量は100 ml/minとする。自動化の処理行程は血漿分離器より20 ml/minで血漿を取り出し、自動化添加装置を用いて5分かけて塩化ナトリウム23 gとグリシン15 gの割合にした沈殿剤と血漿を沈殿生成カラム内で混合する。そのとき沈殿剤の溶解を促進させるために300 ml/minの流速で再循環を行う。沈殿物溶液は25 ml/minの流速でポリプロピレン線維の沈殿除去フィルターに導き、濾過した後過剰量のNaCl、グリシンを膜面積1.5 m²の透析器を用いて透析で除去する。再生された血漿は静脈回路より体内に戻す。NaClおよびグリシンが適切に除去されているかについては、開始時よりNaClは15分ごと、グリシンは30分ごとに再生血漿を採取し、濃度を確認する。透析装置はTR 350（東レ社製）透析装置を使用し、透析液はキンダリー

AF-3 K（扶桑薬品工業）を用いた。透析液流量は500 ml/minとした。自動化 SAC システムの治療風景を示す（図4）。

3.1 必要な準備品

- ・塩析（SAC）装置
- ・沈殿剤（塩化ナトリウム、グリシン）
- ・ポリプロピレン線維フィルター
- ・塩析専用回路
- ・血漿分離器
- ・透析装置
- ・透析器
- ・透析液
- ・血液回路
- ・生理食塩液
- ・抗凝固薬（ヘパリン）
- ・圧力メーター
- ・ゴム鉗子

3.2 治療中装置の点検

3.2.1 塩析装置

- ・各流量（濾過血漿、再循環、送液）
- ・沈殿剤投下量
- ・電導度
- ・沈殿除去フィルター
- ・血漿濾過圧
- ・溶血

表1 自動化 SAC システムの基本仕様と機能

(1) 基本仕様 1. 電源：100 VAC 2. 形状寸法：W：480×H：660×D：350 3. 重量：65.5 kg 4. ポンプ 1) 血漿ポンプ：0～99 ml/min 2) 再循環ポンプ：0～350 ml/min 3) 送液ポンプ：0～50 ml/min 5. モニタ 1) 沈殿除去フィルター圧計：0～2 kg/cm² 2) 電導度検出器：100～175 mEq/l 3) 沈殿剤投下不良検出器 6. 表示 1) 沈殿剤添加回数 (2) 機能 1. 条件設定器 1) 血漿速度設定器 2) 再循環速度設定器 3) 送液速度設定器	4) 沈殿剤添加間隔設定 5) 沈殿剤添加回数設定 6) 沈殿除去フィルター上限圧設定 2. 警報 1) 表示ランプ：異常発生時点灯 沈殿剤投下異常（上部，下部） 電導度異常（上限，下限） 沈殿除去フィルター圧上限異常 3. 各部の制御方式 1) 沈殿剤添加部 NaCl, グリシンのチューブを上下のピンチバルブでクランプし，沈殿剤を一定にする。上下のフォトディテクターで沈殿剤の投下を確認する。 2) 沈殿物の生成 沈殿剤添加間隔（秒）によって沈殿生成程度を決める。 スターラーで攪拌し，沈殿生成を促進する。
--	--

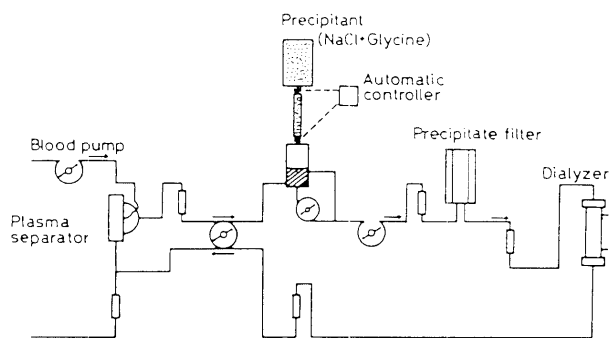


図2 自動化 SAC システムの回路図

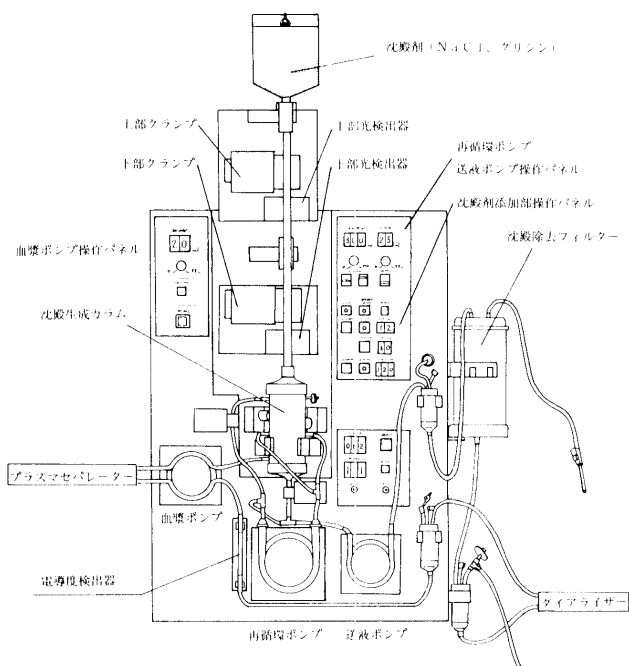


図3 自動化 SAC システムにおける装置の概略図

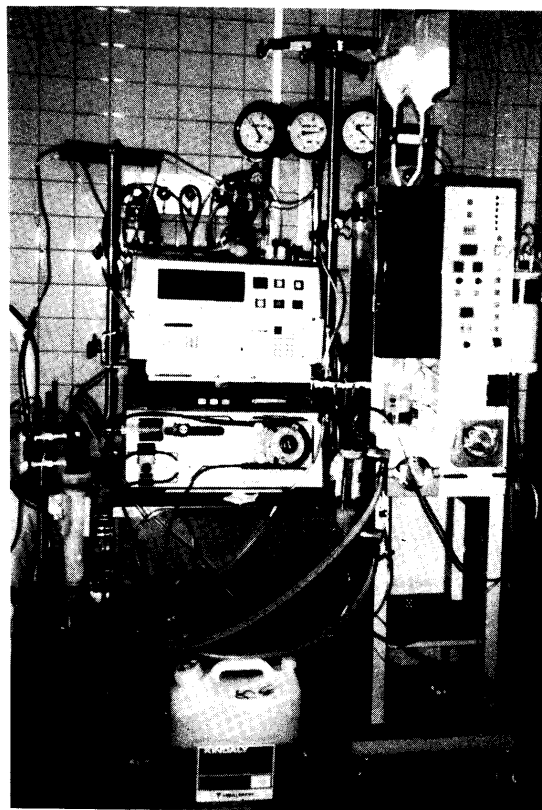


図4 自動化 SAC システムの治療風景

3.2.2 透析装置

- ・血液流量
- ・回路内圧（動脈圧，静脈圧）
- ・透析液濃度
- ・透析液圧
- ・抗凝固薬注入量

・その他

3.3 血漿成分除去効果と安全性

慢性関節リウマチ患者に対し、この自動化 SAC システムと二重膜濾過法 (DFPP) による血漿交換治療を行った際の各方法による血漿総蛋白、アルブミン、IgG、IgA、IgM、フィブリノーゲン、補体 C 3、C 4 の除去率を示す (図 5)。SAC、DFPP とも血漿分離器はテル

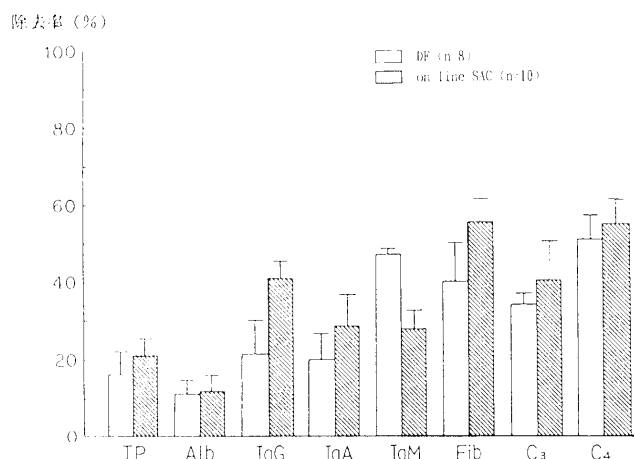


図 5 自動化 SAC, DFPP で治療をした患者の治療前後の血清高分子量蛋白の除去率の比較

モ社製 PS-4000 を用い、20 ml/min の流速で合計 2,500 ml の血漿を処理した。DFPP では血漿成分分画器としてテルモ社製 DF-04 を用い、廃棄すべき分画血漿はそのまま 150 ml/min の流速で再循環させた。自動化 SAC では DFPP に比べ IgG、IgA で 1.5 倍以上の高い除去率を示し、アルブミンとの間に著しい除去率の差を認めた。また、血清 Na、K、Ca、Mg、Cl と血液中の白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数の治療前後の値では、白血球数のみが、治療後有意の上昇を示したが、他のものについては不変であった。白血球数の変化については、血漿分離器 PS-4000 の膜素材の影響と考えられた。血清グリシン濃度は、治療前 237.7 ± 48.8 mmol/ml、治療後 222.8 ± 40.8 mmol/ml であり、いずれも正常範囲にあった。以上より、自動化 SAC システムについては有効かつ安全な治療システムであるといえる。

4. SAC 血漿交換法における血漿処理量の検討：DF と比較して⁵⁾

SAC による蛋白分画の除去は塩析の応用であり、血漿蛋白、特に免疫グロブリンの濃度に依存するため血

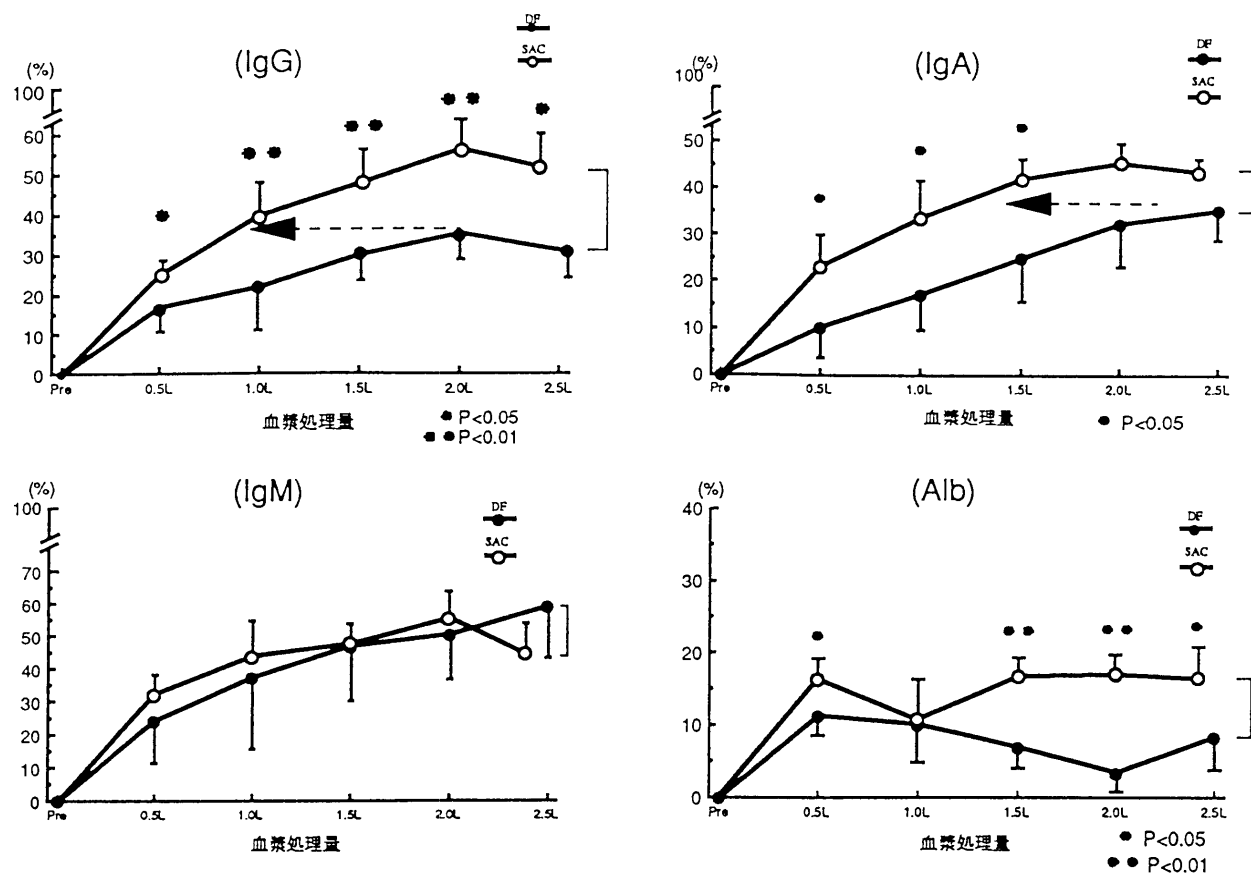


図 6 自動化 SAC, DFPP における血漿処理量を変化したときの IgG、IgA、IgM、Alb の除去率の比較

漿処理の初期の段階で多くの沈殿生成が起こり、その後は緩やかに沈殿が生成される。従って血漿処理量を減少させても除去率や治療効果はそれほど変わらないことが期待される。そこで我々はSAC法の血漿の処理量と除去率の関係について、血漿処理の除去過程の異なるDFPP法と比較検討した。

DFPPおよびSACにおけるIgG, IgM, IgA, アルブミンの除去率を示す(図6)。SAC法におけるIgGの除去率を血漿処理量0.5 l, 1.0 l, 1.5 l, 2.0 l, 2.5 lのときにDFPPの除去率と比較すると、すべての血漿処理量においてSAC法で有意な高値を認めた。SAC法におけるIgMの除去率を各血漿処理量でDFPPの除去率と比較すると、すべての処理量で有意の差を認めなかった。IgGでDFPPとSACの除去率曲線を比較すると、DFPPの最大除去率はSACで約1.0 lの処理した時と同等であった。IgMではDFPPとSACはほぼ同様な除去率曲線を示した。SAC法におけるIgAの除去率を血漿処理量0.5 l, 1.0 l, 1.5 l, 2.0 l, 2.5 lの時点でDFPPと比較すると、血漿処理量0.5 l, 1.0 l, 1.5 lにおいてSACで有意な高値を認め、2.0 l, 2.5 lでは有意差を認めなかった。SAC法におけるアルブミンの除去率を同様にDFPPと比較すると、血漿処理量0.5 l, 1.5 l, 2.0 l, 2.5 lにおいてSACで有意な高値を認めた。IgAではDFPPの最大除去率はSACの約1.2 lの処理と同等であった。SACではアルブミン溶液の補充は行わなかったが、除去率の変化は少なかった。

症例N.Mにおいて、血漿処理量 1.45 ± 0.17 lのSACと、2.5 l処理のDFPP前、後のランズバリースコアを示す(図7)。SAC治療における平均スコアの変

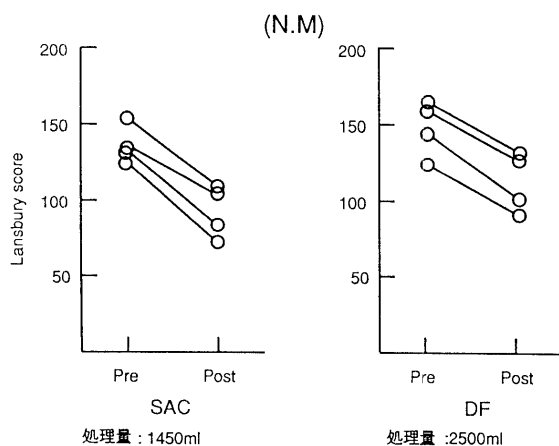


図7 症例N.MのSAC (1.45 l), DFPP (2.5 l) 処理の血漿交換前後のランズバリースコア

化は136から92であり、DFPPでは149から114であった。SACはDFPPに比し、血漿処理量で約1 l少なかったにもかかわらずランズバリースコアの改善は同等もしくは良好であった。

以上のことよりSAC法ではDFPP法に比べ血漿処理量を減少させても除去効率に低下がないばかりか、臨床効果でもDFPP法に十分匹敵すると考えられた。しかし、自動化SAC装置の複雑さからその運用には熟知した専門スタッフが必要で、一般病院でルーチン業務として行うには不適當である。そこで現場のニーズに合った簡易型SACシステムを開発した。

5. 簡易型SAC血漿交換法における基礎的検討

専門スタッフのいないところでも治療が可能のように血漿採取と沈殿処理システムを切り離し、装置の操作を容易にした簡易型SAC血漿交換システムを考案した。このシステムのフローチャートを示す(図8)。システムは治療と処理の2つの部分から構成されている。

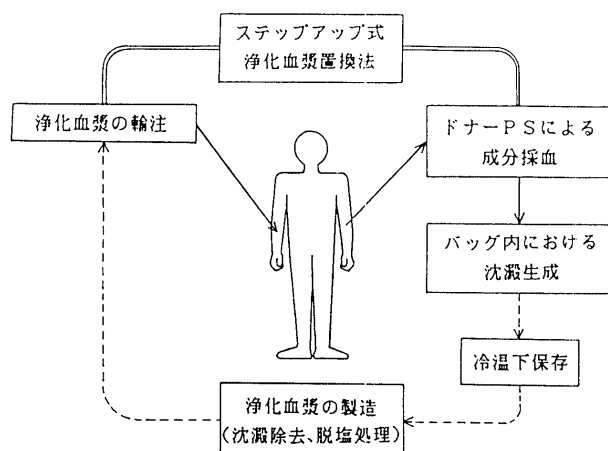


図8 簡易型SAC法の治療フローチャート

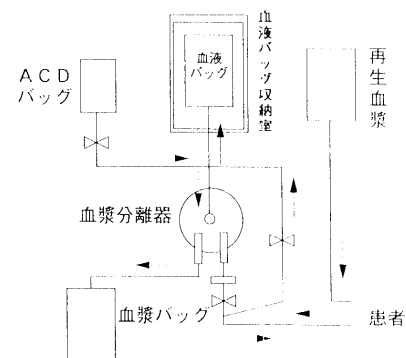


図9 低圧濾過型採取システム(ヘモクイックII)の回路図

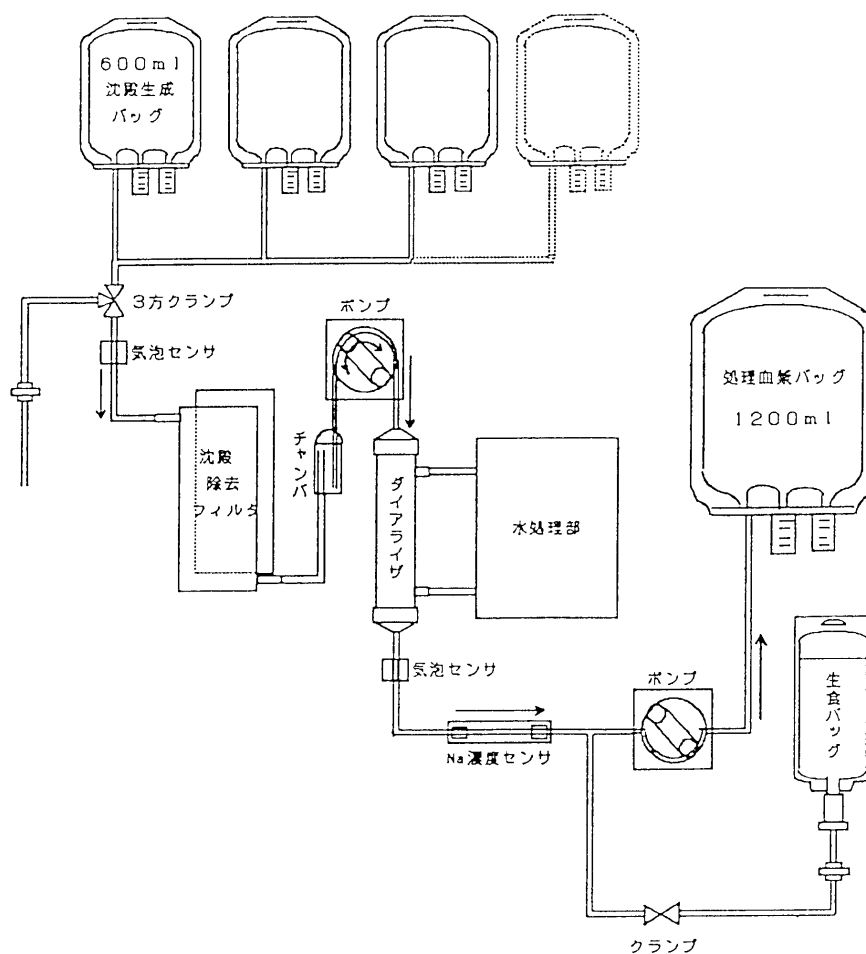


図10 一体型血漿処理システムの模式図

5.1 定圧濾過型採漿システム⁶⁾

ドナープラスシステム⁷⁾をSAC血漿交換用に応用した。この定圧濾過型採漿システム：ヘモクイックIIの回路図を図9に示す。まず、バッグ収納室に血液バッグを封入して、小型真空ポンプによって減圧と加圧を繰り返し、適量の血液の採取と返血操作を自動的にコントロールした。すなわち、採取された血液は内部と外部との圧力差によって血液バッグの中に流入していく。ACD液とよく攪拌するために血液バッグは一定の周期で揺動される。規定量の血液を採取すると採血は終了する。

次に、血漿分離を行う。バッグ収納室内を加圧すると血液は血液バッグから押し出され、血漿分離器を通して血球成分と血漿成分とに分離される。血漿分離器には0.16 m²のポリプロピレン膜積層型フィルター(16層)を使用した。この一連の行程を1サイクルとする。

5.2 一体型血漿処理システム

分離された血漿は沈殿剤(グリシン、NaCl)の入っ

たバッグに流入し、1バッグには300 mlの血漿が採取される。採取された血漿は沈殿剤と混合し4°Cの冷蔵庫に保存する。その後、次の血漿交換の前に一体型にまとめられた血漿処理システムにより沈殿物の濾過及び脱塩(透析)を行い、再生血漿を得る(図10)。

所用時間は1,200 mlの血漿採取に1時間15分、血漿沈殿処理に1.0時間、合わせて2時間15分であった。体内に入るACD液量は生体への影響は問題とならない約200 mlであった。

血漿採取の開始時、中間、終了時における血漿分離器の各蛋白質のふるい係数(SC)はアルブミンでは開始時0.90から終了時0.86、IgGは0.93から0.87、IgAは0.89から0.90、IgMは0.92から0.85と変化はいずれも軽度であった。

簡易型SAC血漿交換法はドナーフェレーシスの装置を基本としているため、操作は簡単であり、体外循環量は約350 mlとDFPP法と比較して明らかに少なかった。

このため臨床治療を行った2症例はともに安全に実

施できた。また、この方法は単針で脱血と返血を行うことからブラッドアクセスを作製する必要がない。

以上のことより簡易型 SAC 法は専門スタッフのいない一般病院や病棟でも抵抗なく実施でき、さらに治療コストも削減可能な有用な臨床治療システムであり、一般への普及が期待される。

文 献

- 1) Saito A, Ogawa H, Takagi T, et al: A new autologous plasma exchange system with salt-amino acid coprecipitation (SAC) method. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* **31**: 686-690, 1985
- 2) 大江宏明, 渡辺正春, 磯野啓之介, 他: 溶解度分別法を用いた自己血漿浄化システムの開発. *人工臓器* **14**(1): 472-475, 1985
- 3) 高木豊巳, 桜井謙次, 小川洋史, 他: 自動化 Salt-amino acid coprecipitation (SAC) plasmapheresis の開発と臨床使用. *人工臓器* **19**(2): 914-917, 1990
- 4) Takagi T, Sakurai K, Ogawa H, et al: New on-line salt-amino acid coprecipitation (SAC) plasmapheresis. *Artif Organs Today* **1**(3): 177-181, 1991
- 5) 高木豊巳, 桜井謙次, 杉浦清史, 他: Salt-amino acid coprecipitation (SAC) 血漿交換における血漿処理量の検討—DF と比較して—. *人工臓器* **21**(3): 1126-1131, 1992
- 6) 慶野博是, 藤井立哉, 田口 昇, 他: 定圧濾過型採漿システム (CPAS-II) の開発. *人工臓器* **20**(1): 254-257, 1991
- 7) 高橋恒夫, 細田真理, 山本定光, 他: 平膜積層モジュールによる落差式プラズマフェレーシスシステムの開発. *日本輸血学会雑誌* **36**(3): 418-423, 1990